
** Result [Patent] ** Format(P801) 16. Jan. 2002 1/ 1
Application no/date: 1971- 91332 [1971/11/15]
Date of request for examination: []
Public disclosure no/date: 1973- 54061 [1973/07/30]
Examined publication no/date (old law): []
Registration no/date: []
Examined publication date (present law): []
PCT application no: []
PCT publication no/date: []
Applicant: TEIJIN LTD
Inventor: NAKAGAWA YASUO, FUTAKI TAKAO, ICHIHARA SHIGEHRO, SUZUKI ATSUO, SHIMO
SATO KAZUO, OGATA KAZUO
IPC: C07D209/88 =A61K 31/40 , ADU
Expanded classification: 141, 144
Fixed keyword: R051
Title of invention: Process of a carbazole derivative
Abstract:
SUMMARY: New material//Use anticancer drug
(Automatic Translation)

Other Translation



① 日本国特許庁

公開特許公報

特 許 願 (2)

昭和46年11月14日

特許庁長官殿

1. 発明の名称

カルベゾール誘導体の製造法

2. 発明者

東京都目黒区多摩平5丁目5番地

中川 善雄
(ほか5名)

3. 特許出願人

大阪市北区福田1番地
(300) 哲人株式会社
代表者 大庭 晋三

4. 代理人

東京都千代田区内幸町2丁目1番1号
(飯野ビル)
哲人株式会社
(6572) 弁護士 飯野 弘 雄
電話 2406 (4線) 高 山 房

5. 添附書類の目録

(1) 明 細 書 1 通
(2) 発 任 状 1 通



① 特開昭 48-54061

④ 公開日 昭48.(1973) 7. 30

② 特願昭 46-9/332

② 出願日 昭46(1971) 11. 15

審査請求 未請求 (全4頁)

庁内整理番号

② 日本分類

6804 44
6224 44

16 E333
30 B0

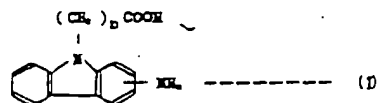
明 細 書

1. 発明の名称

カルベゾール誘導体の製造法

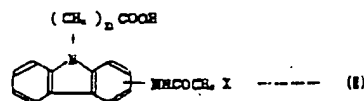
2. 特許請求の範囲

式



[ただし、式中nは1-3の整数]

で表わされるアミノカルベゾール誘導体とヘロゲンアセチルヘライドまたはヘロゲン酸無水物とを反応させることを特徴とする式



[ただし、式中Xはヘロゲン原子、nは1-3の整数]

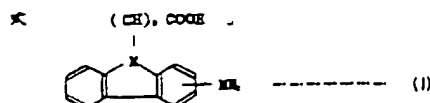
で表わされるカルベゾール誘導体の製造法。

3. 発明の詳細な説明

本発明はカルベゾール誘導体の製造法に関するものであり、さらに詳しくは著しい制ガン作用を示す新薬ヘロゲンアセチルヘライド(γ-カルボキシボリノチン)カルベゾールの製造法に関するものである。

従来のカルベゾール誘導体は染料、医薬品等として広く使用されているが、本発明者らはカルベゾール誘導体の薬理作用について鋭意研究を進めた結果、本発明方法により製造される新薬カルベゾール誘導体は成る程のガン細胞に対して著しい制ガン作用を示すという全く驚くべき結果を見出し本発明に到達したものである。

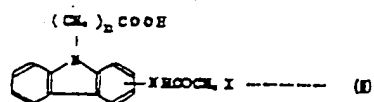
すなわち、本発明方法は



[ただし、式中nは1-3の整数]

で表わされるカルベゾール誘導体とヘロゲンアセチルヘライドまたはヘロゲン酸無水物とを

反応させることを特徴とする式



〔ただし、式中 X はヘロゲン原子、n は 1-3 の整数〕

で表わされるカルベゾール誘導体の製造法である。

本発明方法を実施するに際して、出発原料として用いられる式 (1) で表わされるカルベゾール誘導体は、従来公知の方法で製造されるものが何れも使用することができる。式 (1) で表わされるカルベゾール誘導体としては、例えば 1-アミノ-9-カルボキシメチレン-カルベゾール、1-アミノ-9-カルボキシエチレン-カルベゾール、1-アミノ-9-カルボキシトリメチレン-カルベゾール、2-アミノ-9-カルボキシメチレン-カルベゾール、2-アミノ-9-カルボキシエチレン-カルベゾール、2-アミノ-9-カルボキシトリメチレン-カルベゾール

通である。

本発明方法におけるヘロゲンアセチル化反応において、ヘロゲンアセチルヘリドを用いるときは、それを単独で用いても、また生成するヘロゲン原子を除去するために塩基性物質（例えばピリジン、アルカリ若しくはアルカリ土類金属炭酸塩等）を併用してもよい。またヘロゲン酸無水物をヘロゲンアセチル化剤として用いるときは、それを単独で用いても、また必要に応じては補助剤（例えば硫酸、硝酸、塩酸クロム酸等）を併用してもよい。

本発明方法で用いられる溶媒としては、ヘロゲンアセチルヘリド若しくはヘロゲン酸無水物をそのまま溶媒として使用することも出来る。しかし、溶解性、反応制御の要から一般にはヘロゲンアセチル化剤以外の溶媒を用いることが望ましい。かかる溶媒としてはヘロゲンアセチル化反応に公知のものは何れも使用することができるが、ベンゼン、トルエン、キシレン、ニトロベンゼン、水酸類等は、最も普通に使用

特開 昭48-54061 (2)

ル、3-アミノ-9-カルボキシメチレン-カルベゾール、3-アミノ-9-カルボキシエチレン-カルベゾール、3-アミノ-9-カルボキシトリメチレン-カルベゾール、4-アミノ-9-カルボキシメチレン-カルベゾール、4-アミノ-9-カルボキシエチレン-カルベゾール、4-アミノ-9-カルボキシトリメチレン-カルベゾール等を挙げることができる。

本発明方法において、式 (1) で表わされるカルベゾール誘導体のアミノ基の窒素原子に結合した活性水素原子をヘロゲンアセチル基で置換するにヘロゲンアセチル化剤としてヘロゲンアセチルヘリドまたはヘロゲン酸無水物を用いる。ヘロゲンアセチルヘリドは XCH_2COX なる式で表わされるものであり、ヘロゲン酸無水物は $(\text{XCO})_2\text{O}$ なる式で表わされるものである。ここで式中の X は同一または異なるヘロゲン原子であつて、X としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子または碘素原子が、X としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子が

される溶媒である。

本発明方法において、反応温度はヘロゲンアセチル化剤の種類、反応補助剤の有無等によつて異なるが、一般に 0 度ないし溶媒の沸点の範囲が適当である。ヘロゲンアセチル化剤の使用量は、それ自身溶媒として用いる際は別として、溶媒使用の際は式 (1) で表わされるカルベゾール誘導体 1 モルに対して 1 モルないし 3 モル程度の範囲で使用するのが適当である。

本発明方法における操作は反応系が均一であり、特に溶媒の沸点附近で反応する際には必ずしも必要ではないが、一般には適当な装置により操作することが好ましい。

本発明方法において、生成物は溶媒を留去若しくは戸別した後、通常の方法により容易に精製することができる。

本発明方法によつて得られた化合物は、溶媒によりアルカリ金属、アルカリ土類金属の塩とすることができる。

本発明方法によつて得られた化合物は、若し

い創ガン作用を示す。

次に実施例により本発明方法ならびに創ガン作用について詳述する。

実施例 1

ベンゼン 100 ml に 3-アミノ-9-カルボキシエチレン-カルベゾール 600 mg と炭酸ナトリウム 400 mg 及びブロムアセチルブロマイド 12 mg を加え、水浴上で 60 時間反応させた。臨時不溶物を分別後、ベンゼンおよび過剰のブロムアセチルブロマイドを除去し、得られる残留物をベンゼンより再結晶して 3-ブロムアセトアミド-9-カルボキシエチレン-カルベゾール 650 mg を得た。融点 140-150℃ (分解)

C₁₁H₁₁N₁O₃Br₁としての元素分析値

	C%	H%	N%
理論値	54.55	4.01	7.48
分析値	54.50	4.09	7.50

3-ブロムアセトアミド-9-カルボキシエチレン-カルベゾール 5.00 mg をエタノール 5 ml

C₁₁H₁₁N₁O₃Br₁としての元素分析値

	C%	H%	N%
理論値	53.18	3.60	7.76
分析値	54.02	3.48	7.79

実施例 3

実施例 2 の方法に於いて、ブロムアセチルクロライドの代りに 2-アセチルクロライド 35 mg を用い、同様な操作を行ない 3-アセトアミド-9-カルボキシエチレン-カルベゾール 21 mg を得た。

融点 185-187℃ (分解)

C₁₁H₁₁N₁O₃I₁としての元素分析値

	C%	H%	N%
理論値	47.09	3.19	6.86
分析値	47.40	3.25	6.80

実施例 4

ベンゼン 200 ml に 2-アミノ-9-カルボキシエチレン-カルベゾール 25 mg と炭酸ナトリウム 16 mg 及びクロムアセチルクロライド 30 mg を加え、水浴上で 60 時間反応させた。

特開 昭48-54061 (3)

に置き、この溶液にナトリウムエタレート

100 mg を少量のエタノールに溶かして加えた。生成した炭酸を分別し、各エタノールで洗脱して 3-ブロムアセトアミド-9-ナトリウムカルボキシエチレン-カルベゾール 200 mg を得た。融点 180-200℃ (分解)

C₁₁H₁₁N₁O₃Br₁としての元素分析値

	C%	H%	N%
理論値	51.41	3.55	7.05
分析値	51.56	3.61	6.98

実施例 2

ベンゼン 200 ml に 3-アミノ-9-カルボキシエチレン-カルベゾール 22 mg、炭酸ナトリウム 16 mg 及びブロムアセチルブロマイド 40 mg を加え、水浴上で 60 時間反応させた。臨時不溶物を分別後、ベンゼン及び過剰のブロムアセチルブロマイドを除去し、得られる残留物をベンゼンより再結晶して 3-ブロムアセトアミド-9-カルボキシエチレン-カルベゾール 23 mg を得た。融点 190-195℃ (分解)

臨時不溶物を分別後、ベンゼンおよび過剰のクロムアセチルクロライドを除去し、得られる残留物をベンゼンより再結晶して 2-クロムアセトアミド-9-カルボキシエチレン-カルベゾール 21 mg を得た。

融点 145-150℃ (分解)

C₁₁H₁₁N₁O₃Cl₁としての分析値

	C%	H%	N%
理論値	61.73	4.54	8.47
分析値	61.80	4.61	8.45

次に癌変作用の試験方法ならびに効果について述べる。実験は 8-180 (腹水癌) を用い、動物は ddw マウス (1 群 6 匹) を用いる。試料は生理食塩水に溶解し、8-180 を寧ろ 24 時間目より 1 月 1 回、5 日間腹腔内に投与する。

創ガン活性の判定は 7 日目以降に腹水量、腫瘍容積を測定し腫瘍容積を算出し、投与群/対照群 (T/C) の百分率より判定する。結果を表 1 に示した。なお表中 K は活性として T/C の百分率

た - (1 0 0 - 6 6) , + (6 5 - 4 1) ,
+ + (4 0 - 1 1) , + + + (1 0 - 0) とし
て表わした。

表-1 カルベゾール誘導体の制ガン作用

カルベゾール誘導体	投与量 (mg/kg/day)	活性
3-ブロムアセトアミド-9-カルボキシ メチレン-カルベゾール	50	+++
	20	++
3-ブロムアセトアミド-9-カルボキシ エチレン-カルベゾール	20	+++
	10	++
3-クロロアセトアミド-9-カルボキシ メチレン-カルベゾール	50	+++
	15	++
2-クロロアセトアミド-9-カルボキシ エチレン-カルベゾール	40	+++
	20	++

▲ 前記以外の発明者

ヒノシタマシイフ
東京都目黒区多摩平3丁目18番地の4
ニ 本 家 太
イ 市 原 シゲ ヒロ
東京都目黒区多摩平5丁目15番地の6
スズ キ アツ オ
東京都目黒区多摩平5丁目4番地の15
鈴 木 直 夫
コガネイシナカマツウ
東京都小金井区中町2-20-2
シモ サト カズ オ
フシヤフシヤ オカ
神奈川県横浜市長岡1-7-18
オ 小 方 カズ オ

特許出願人 新 人 株式会社
代理人 弁護士 仲 重 弘 隆

手 続 補 正 書

昭和46年12月7日

特許庁長官殿

1. 事件の表示

特開 4 6 - 9 1 3 3 2 号

2. 発明の名称

カルベゾール誘導体の製法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

大阪市北区梅田1番地
(380) 新 人 株式会社

4. 代 理 人

東京都千代田区内幸町2丁目1番1号
(新 野 じ ゃ)
新 人 株式会社内
(0572) 事務 部 弘 隆
電話 (03) 4 4 4 1 1 市 田 町

5. 補正の概要

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

(CH₂)_nCOOH (CH₂)_nCOOH

明細書第2項下より4行目の(C₆H₅-CH₂)とを(C₆H₅-CH₂)と訂正す。